

Original Research Paper

E-cadherin Gene Expression Changes in MCF-7 Breast Cancer Cell Line Under Simulated Microgravity Condition

Zahra Hajebrahimi* 

Aerospace Research Institute, Ministry of Science Research and Technology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO**Article History:**

Received 08 November 2023

Revised 16 December 2023

Accepted 20 December 2023

Available Online 20 January 2024

Keywords:

Simulated microgravity

Clinostat

Breast cancer

MCF-7 cell line

E-cadherin gene

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of malignancy in women. Metastasis and invasion of breast tumor cells are responsible for many deaths from breast cancer. Simulated microgravity can alter tumor cell adhesion, proliferation, invasion, and metastasis. The degradation and regeneration of the extracellular matrix play essential roles in the migration and metastasis of tumor cells. *E-cadherin* is a cell adhesion molecule whose primary function is to mediate cell-matrix and cell-cell contacts, maintaining the integrity of the extracellular matrix. Loss of *E-cadherin* is one of the initial events in metastasis and tumor invasion. In the present study, the expression of the *E-cadherin* gene in the MCF-7 breast cancer cell line was examined under simulated microgravity conditions using a clinostat for one and three days, utilizing real-time PCR with *GAPDH* as a reference gene. The effects of weightlessness on cell proliferation and metabolic activity were evaluated using the MTT assay. MTT data indicated that microgravity for one and three days had no significant effects on cell proliferation and metabolic activity. However, exposure to microgravity for one day led to a doubling of *E-cadherin* gene expression. Continued exposure to microgravity for three days resulted in a further increase. These findings suggest that microgravity conditions may reduce the invasive phenotype of breast cancer, potentially decreasing breast cancer invasion and metastasis. Studying cancer cells in a microgravity environment can enhance our understanding of the mechanisms underlying cancer progression and may lead to the development of new treatment methods.

*Corresponding Author's E-mail: hajebrahimi@ari.ac.ir**How to Cite this Article:**Z. Hajebrahimi, "E-cadherin gene expression changes in MCF-7 breast cancer cell line under simulated microgravity condition," *Journal of Space Science and Technology*, Vol. 17, No. 3, pp. 83-90, 2024, (in Persian), <https://doi.org/10.22034/jsst.2023.1468>.**COPYRIGHTS**© 2024 by the authors. Published by Aerospace Research Institute. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of [The Creative Commons Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

تغییرات بیان ژن E-cadherin در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان در شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده

زهرا حاج ابراهیمی*

دانشیار، پژوهشگاه هوافضا، وزارت علوم تحقیقات و فناوری، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

سرطان پستان شایع‌ترین نوع بدخیمی در زنان می‌باشد. متاستاز و تهاجم سلول‌های تومور پستان مسئول بسیاری از مرگ‌های ناشی از سرطان پستان هستند. بی‌وزنی شبیه‌سازی شده می‌تواند چسبندگی سلول‌های توموری، تکثیر، تهاجم و متاستاز آنها را تغییر دهد. تخریب و بازسازی ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی در مهاجرت و متاستاز سلول‌های تومور ایفا می‌کند. پروتئین E-cadherin یک مولکول چسبندگی سلولی است که وظیفه اصلی آن واسطه‌گری ماتریکس سلولی و تماس‌های سلولی است و منجر به نگهداری و یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی می‌شود. از دست دادن E-cadherin یکی از اولین اتفاقات در شروع متاستاز و تهاجم تومور است. در مطالعه حاضر بیان ژن E-cadherin در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان در شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده با دستگاه کلینواستت برای یک و سه روز توسط تکنیک real-time PCR و با ژن مرجع GAPDH مطالعه شد. همچنین تاثیر بی‌وزنی بر تکثیر و فعالیت متابولیسی سلول با تست MTT ارزیابی شد. داده‌های MTT نشان داد که بی‌وزنی برای یک و سه روز تاثیر معناداری بر تکثیر و فعالیت متابولیسی سلول‌ها ندارد. همچنین بی‌وزنی برای یک روز منجر به افزایش دو برابری بیان ژن E-cadherin گردید. ادامه یافتن بی‌وزنی برای سه روز، منجر به افزایش بیشتر آن گردید. در نتیجه استفاده از شرایط بی‌وزنی ممکن است از این طریق منجر به کاهش فنوتیپ سرطانی پستان و کاهش تهاجم و متاستاز سرطان پستان گردد. بنابراین مطالعه سلول‌های سرطانی در محیط بی‌وزنی می‌تواند به ما در فهم مکانیسم‌های که منجر به ایجاد سرطان و پیشرفت آن می‌شود کمک کند. همچنین این مطالعات می‌تواند موجب توسعه روش‌های درمانی جدید برای درمان سرطان گردد.

تاریخچه مقاله:

دریافت ۱۷ آبان ۱۴۰۲
بازنگری ۲۵ آذر ۱۴۰۲
پذیرش ۲۹ آذر ۱۴۰۲
اولین انتشار ۳۰ دی ۱۴۰۲

واژه‌های کلیدی:

بی‌وزنی شبیه‌سازی شده
کلینواستت
سرطان پستان
رده سلولی MCF-7
ژن E-cadherin

*پست الکترونیکی نویسنده مسئول: hajebrahimi@ari.ac.ir

How to Cite this Article:

Z. Hajebrahimi, "E-cadherin gene expression changes in MCF-7 breast cancer cell line under simulated microgravity condition," *Journal of Space Science and Technology*, Vol. 17, No. 3, pp. 83-90, 2024, (in Persian), <https://doi.org/10.22034/jsst.2023.1468>.



COPYRIGHTS

© 2024 by the authors. Published by Aerospace Research Institute. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of [The Creative Commons Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



علائم و اختصارات

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
GAPDH	Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase
PCR	Polymerase Chain Reaction
RPM	Random Positioning Machine

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین نوع بدخیمی در زنان است و شیوع آن در زنان رو به افزایش بوده و حدود ۲/۳ میلیون مورد جدید زن مبتلا به سرطان پستان در سال ۲۰۲۰ در جهان شناسایی شد که از این تعداد حدود ۶۸۵۰۰۰ نفر فوت شدند [۱]. کشورهای در حال توسعه از محدودیت‌های اقتصادی و زیرساختی رنج می‌برند که دستیابی به هدف افزایش بقای بیماران سرطان پستان از طریق تشخیص و درمان سریع را دشوار می‌کند [۲]. متاستاز و تهاجم سلول‌های تومور پستان مسئول بسیاری از مرگ‌های ناشی از سرطان پستان هستند متاستاز شامل مهاجرت سلول‌های سرطانی از بافت تومور اولیه به بافت دیگری از بدن است این فرآیند یک عامل اساسی در پیش‌آگهی بالینی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان پستان است [۳]. نرخ بقای پنج‌ساله برای سرطان پستان از نزدیک به ۱۰۰٪ زمانی که سرطان موضعی باشد به کمتر از ۲۵٪ زمانی که سرطان به نقاط دوردست نفوذ کرده باشد کاهش می‌یابد. این امر اهمیت شناسایی و واسطه‌های هدف در فرآیند متاستاز را نشان می‌دهد. تقریباً یک‌سوم از بیماران با سرطان پستان به هنگام تشخیص اولیه از نظر متاستاز مثبت هستند [۴].

تبدیل از فنوتیپ غیر بدخیم به فنوتیپ متاستاتیک یک فرآیند تکاملی است که در آن سلول‌های سرطانی به تدریج ویژگی‌هایی به دست می‌آورند که از یک زیرجمعیت سلولی ناشی می‌شوند و در نهایت قادر به تکمیل تمام مراحل آبشار متاستاتیک هستند [۴]. تخریب و بازسازی ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی در مهاجرت و متاستاز سلول‌های تومور ایفا می‌کند. پروتئین E-cadherin یک مولکول چسبندگی سلولی است که وظیفه اصلی آن واسطه‌گری ماتریکس سلولی و تماس‌های سلولی است و منجر به نگهداری و یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی می‌شود. از دست دادن E-cadherin یکی از اولین اتفاقات در شروع متاستاز و تهاجم تومور است [۵]. مولکول E-cadherin یک مولکول تنظیم‌کننده چسبندگی سلول به سلول با کمک کلسیم می‌باشد و در اکثر بافت‌های اپیتلیال طبیعی بیان می‌شود، اما بیان آن در اکثر انواع سلول‌های سرطانی کاهش می‌یابد. عدم وجود E-cadherin باعث تمایز زدایی و تهاجمی شدن سرطان‌های انسانی

می‌شود که نشان می‌دهد E-cadherin یک مولکول سرکوب‌کننده تومور است [۶]؛ بنابراین، افزایش بیان E-cadherin عملکردی یک استراتژی جدید درمانی سرطان است.

روش‌های مختلفی برای درمان در افراد مبتلا به سرطان استفاده می‌شود که از آن جمله می‌توان به شیمی‌درمانی، درمان هدفمند، جراحی، هورمون‌درمانی و پرتودرمانی اشاره کرد. بروز سرطان، مقاومت دارویی و اثرات سمی روی اندام‌های غیرهدف، همگی از معایب مهم شیمی‌درمانی و سایر تکنیک‌های درمانی هستند که ممکن است استفاده از داروهای ضد سرطان را محدود کرده و در نتیجه کیفیت زندگی بیمار را کاهش دهد [۷]. پیگیری داروهای ضد سرطان بالقوه جدید با عملکرد بهبود یافته و روش‌ها و استراتژی‌های جدید با عوارض جانبی کمتر برای حل مشکلات درمان‌های فعلی از اهمیت بالایی برخوردار است. در سال‌های اخیر مشخص شده است که محیط بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده موجب تغییرات سلولی از جمله تغییر در اسکلت سلولی و مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی می‌شود [۸]. بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده می‌تواند چسبندگی سلول‌های توموری، تکثیر، تهاجم و متاستاز آن‌ها را نیز تغییر دهد [۸-۱۰]. با این وجود، مکانیسم‌های مولکولی که منجر به این تغییرات می‌گردد هنوز به درستی شناسایی نشده‌اند. همچنین مطالعه‌ای در محیط بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده با دستگاه کلینواست نشان داد که بی‌وزنی منجر به کاهش تکثیر و چسبندگی و تهاجم سلول‌های سرطانی ملانوما در محیط *in vitro* و کاهش متاستاز آن‌ها به ریه در شرایط *in vivo* می‌گردد [۱۱].

بنابراین، مطالعه سلول‌های سرطانی در محیط بی‌وزنی می‌تواند به ما در شناخت و درک مکانیسم‌هایی که منجر به ایجاد سرطان و پیشرفت آن می‌شود، کمک کند. همچنین این مطالعات می‌تواند موجب توسعه روش‌های درمانی جدید برای درمان سرطان شود. از آنجا که قرارگیری در شرایط بی‌وزنی واقعی پرهزینه و مشکل است، در اکثر مطالعات از دستگاه‌های شبیه‌ساز بی‌وزنی استفاده می‌کنند؛ بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات بیانی ژن E-cadherin در محیط بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده با دستگاه کلینواست در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر در آزمایشگاه زیست-پزشکی فضایی در پژوهشگاه هوافضا در سال ۱۴۰۱ به انجام رسیده است. رده سلولی MCF-7 از مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران، کرج، خریداری شد و در شرایط استاندارد به آزمایشگاه منتقل شد.

کشت و تکثیر سلول‌های MCF-7

سلول‌های MCF-7 در فلاسک T25 (TPP, Switzerland) در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در حضور ۵٪ گاز دی‌اکسیدکربن و محیط کشت DMEM با گلوکز بالا (Dulbecco's Modified Eagle Medium; Biowest, France) به همراه ۱۰٪ سرم گاوی (FBS; Biowest, France) و ۱٪ آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین/استرپتومایسین کشت و تکثیر شدند. پاساژ سلول‌ها با آنزیم تریپسین – EDTA (Biowest, France) ۰/۰۵٪ و به هنگام پوشیده شدن ۸۰٪ کف فلاسک توسط سلول‌ها، انجام شد.

تیمار بی‌وزنی

تیمار بی‌وزنی در پاساژ چهارم انجام شد. برای این منظور، ۲×۱۰^۶ سلول به لوله‌های کشت سلول (tissue culture tube) منتقل شدند. نمونه‌های مورد مطالعه شامل گروه سلول‌های کنترل (۱G یا بدون بی‌وزنی) و گروه سلول‌های بی‌وزنی (۱ روز و ۳ روز بی‌وزنی) بودند. به منظور جلوگیری از ایجاد حباب و نیروهای برشی، لوله‌های کشت کاملاً با محیط کشت پر شدند. جهت حفظ pH محیط کشت، از غلظت ۱۵ میلی‌مولار HEPES استفاده شد. بی‌وزنی (۰/۰۱G) توسط دستگاه کلینواست تک‌محوره (اهدایی از سازمان ملل) فراهم گردید. بدین‌صورت که پس از استریل کردن دستگاه توسط نور ماوراءبنفش و الکل ۷۰٪ و قرار دادن آن در داخل انکوباتور، نمونه‌ها در مرکز کلینواست تثبیت و دور دستگاه کلینواست بر روی ۳۰rpm قرار داده شد. در زمان‌های ۱ و ۳ روز، دستگاه خاموش و نمونه‌ها جهت استخراج RNA از روی دستگاه برداشته شدند. لازم به ذکر است گروه‌های کنترل همزمان با نمونه‌های تست بی‌وزنی در داخل انکوباتور و خارج از دستگاه کلینواست قرار گرفتند. کلیه تست‌ها ۳ بار انجام شد.

بررسی بیان ژن E-cadherin به روش Real-time PCR

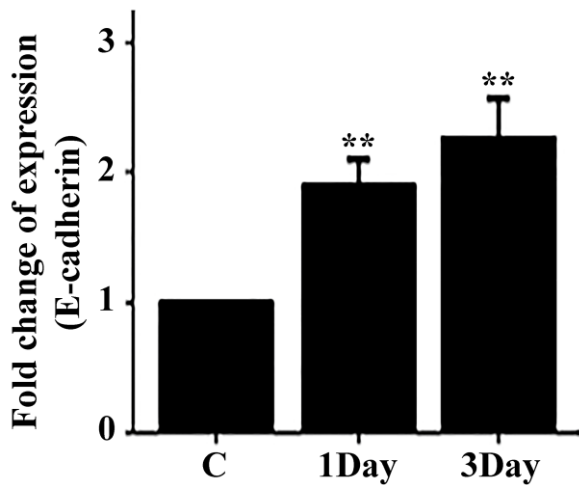
میزان بیان ژن E-cadherin توسط تکنیک Real-time PCR مطالعه شد. RNA تام با استفاده از کیت استخراج RNA (-RNX Plus; Sinaclon, Iran) و مطابق با پروتکل شرکت استخراج گردید و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان استفاده ذخیره شد. صحت و تمامیت RNA با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز، اسپکتروفوتومتری در طول موج ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر و همچنین PCR برای ژن کنترل داخلی بررسی شد.

یک میکروگرم از RNA تام برای سنتز cDNA و با استفاده از کیت تجاری (Takara, Japan) Prime Script TM RT reagent در حجم واکنش ۲۰ میکرولیتر و مطابق پروتکل شرکت سازنده استفاده شد. محصول cDNA سنتز شده تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره

گردید شد. جهت تکثیر ژن‌های E-cadherin و ژن کنترل داخلی، ۲ میکرولیتر از cDNA سنتز شده به همراه پرایمرهای مخصوص هر ژن در واکنش Real time PCR با استفاده از کیت SYBR Green Real Time Master Mix (Takara, Japan) و دستگاه StepOnePlus Real-time PCR (Applied Biosystems, USA) شد. شرایط دمایی واکنش PCR به صورت یک مرحله دناتوراسیون اولیه (دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه) و در ادامه ۴۰ سیکل به صورت یک مرحله دناتوراسیون (دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه)، و یک مرحله گسترش هم‌زمان (دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد، ۳۴ ثانیه) بود. منحنی ذوب ژن‌ها بعد از اتمام واکنش Real time PCR رسم گردید و محصولات PCR توسط الکتروفورز ژل آگارز بررسی شد. میزان بیان ژن با روش کمی نسبی و فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ GraphPad Prism نمودار بیان ژن با استفاده از نرم‌افزار PCR رسم شد. ژن کنترل داخلی GAPDH بود. شرایط دمایی واکنش PCR برای ژن مرجع مشابه با ژن E-cadherin و در دمای اتصال ۶۰ درجه سانتی‌گراد بود. پرایمرهای اختصاصی با نرم‌افزار OLIGO7 طراحی و شرکت MacroGen (South Korea) ساخته شد. توالی پرایمر برای ژن E-cadherin به صورت forward: 5'-GCACCGTCAAGG و reverse: 3'-CTGAGAAC-5' و برای ژن GAPDH به صورت forward: 5'-GGA-3' و reverse: 3'-ACGACCACTTTGTCAAGCTCAT-5' و TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3' بود.

بررسی میزان فعالیت متابولیکی و تکثیر سلولی با تست MTT

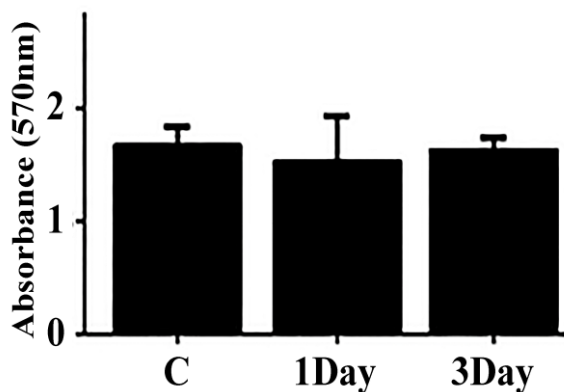
تست MTT برای بررسی میزان فعالیت متابولیکی سلول طراحی شده است که این میزان می‌تواند نشان‌دهنده تعداد سلول‌های زنده باشد. اساس این آزمایش به این ترتیب است که سیستم سوکسینات دهیدروژناز موجود در سلول باعث تبدیل رنگ MTT (۲،۴،۵) دی متیل تiazول ۲ و ۵ دی فنیل تترازولیم برمید)، به فرمازان بنفش‌رنگ می‌شود. سپس کریستال‌های فرمازان توسط DMSO حل شده و میزان رنگ ایجاد شده با دستگاه اسپکتروفوتومتری (معمولاً در طول موج ۵۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر) خوانده می‌شود. هرچه جذب در این طول موج بیشتر باشد نشان‌دهنده تعداد بیشتر سلول‌ها در محیط مورد آزمایش است. جهت انجام تست MTT از کیت MTT شرکت ATOCEL استفاده شد. برای این منظور پس از کشت سلول‌ها در پلیت ۹۶ خانه و قرار گرفتن در شرایط بی‌وزنی، ۲۰ میکرو لیتر محلول MTT به هر چاهک اضافه شد و نمونه‌ها برای مدت ۳ تا ۴ ساعت در انکوباتور و تا ظاهر شدن رسوب بنفش قرار داده شد. سپس محلول رویی به آرامی خارج شد و ۲۰۰ میکرو لیتر DMSO به هر چاهک اضافه و جهت حل شدن کریستال‌های فرمازان پیپتاژ شد. جذب نوری در طول موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه الیزا ریدر خوانده شد.



شکل ۲- تغییرات بیانی ژن E-cadherin در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان پس از یک و سه روز قرارگیری در محیط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده توسط دستگاه کلینواست و گروه کنترل (C) در شرایط جاذبه نرمال یک g.

Fig. 2. Expression changes of E-cadherin gene in MCF-7 breast cancer cell line after one and three days of being placed in a simulated microgravity environment using a Clinostat device and control group (C) under normal gravity conditions of 1G.

نتایج آنالیز MTT در شکل (۳) نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود شرایط شبیه‌سازی بی‌وزنی برای یک و سه روز تأثیر معناداری بر تکثیر و فعالیت متابولیکی سلول‌ها نداشته است، درج شوند.



شکل ۳- نتایج تست MTT در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان پس از یک و سه روز قرارگیری در محیط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده توسط دستگاه کلینواست و گروه کنترل (C) در شرایط جاذبه نرمال یک g.

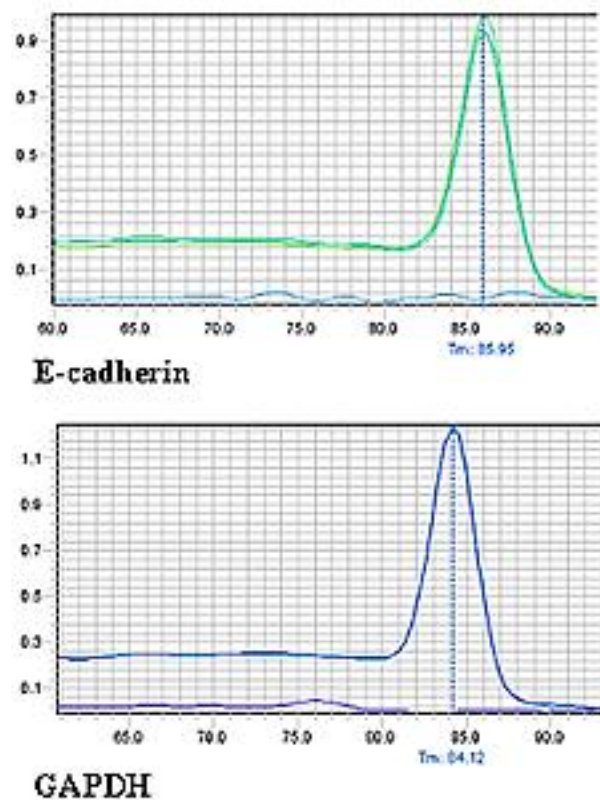
Fig. 3. Data of MTT test in MCF-7 breast cancer cell line after one and three days of being placed in a simulated microgravity environment using a Clinostat device and control group (C) under normal gravity conditions of 1G.

آنالیز آماری

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است و داده‌ها با تست Unpaired t test آنالیز شد. از نظر آماری $P \leq 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

منحنی ذوب (شکل ۱) حاکی از اتصال صحیح پرایمرها و تکثیر قطعات اختصاصی و عدم وجود قطعات غیراختصاصی برای ژن‌های موردنظر بود. در الکتروفورز ژل آگارز تنها یک باند مشاهده شد که تأییدی بر نتایج منحنی ذوب و عدم تکثیر محصول غیراختصاصی بود (داده‌ها نشان داده نشده است). نتایج واکنش real-time PCR (شکل ۲) حاکی از این بود که بیان ژن E-cadherin در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان پس از یک روز قرارگیری در محیط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده با دستگاه کلینواست، به میزان تقریباً دو برابر در مقایسه با نمونه‌های کنترل (جاذبه نرمال؛ ۱ g) افزایش می‌یابد ($P < 0.01$). ادامه یافتن بی‌وزنی برای سه روز منجر به افزایش کمی بیشتر بیان ژن E-cadherin در این رده سلولی شد.



شکل ۱- نمودار منحنی ذوب ژن‌های E-cadherin و GAPDH.

Fig. 1. Melting curve diagram of GAPDH and E-cadherin gene.

بحث

E-cadherin انجام می‌دهد [۱۴]. آن‌ها نشان دادند که کاهش ویژگی‌های مهاجرتی و تهاجمی رده سلولی MCF-7 به دنبال تیمار با بتا-المن و افزایش بیان E-cadherin، به خاطر کنترل مسیر سیگنالینگ ERα/MTA3/Snail می‌باشد [۱۴]؛ بنابراین تنها افزایش بیان ژن E-cadherin برای کاهش تهاجم و متاستاز سلول‌های MCF-7 رده سلولی پستان کافی نمی‌باشد و مسیرهای پیام‌رسان مختلفی در کنترل سلول‌های سرطانی و متاستاز و مهاجرت آنها دخیل می‌باشد که ممکن است توسط افزایش بیان E-cadherin القا شود. همچنین زارع و همکاران نیز در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که پپیرین (piperine) منجر به کاهش ویژگی‌های مهاجرتی و تهاجمی رده سلولی MCF-7 از طریق افزایش بیان پروتئین E-cadherin می‌شود [۱۵]. پپیرین همچنین منجر به مهار بیان ژن MMP-9 و VEGF و رگرایی نیز در این رده سلولی گردید [۱۵] که باز بیانگر این است که علاوه بر E-cadherin تنظیم ژن‌های دیگری نیز در مهار متاستاز و تهاجم سلول‌های سرطانی لازم می‌باشد؛ بنابراین برای بررسی تأثیر بی‌وزنی بر متاستاز و مهار ویژگی‌های تهاجمی سلول‌های سرطانی باید مسیرهای سیگنالینگ مختلف و ژن‌های دیگر نیز مطالعه شود.

همچنین مطالعات دیگری نیز در شرایط بی‌وزنی بیانگر تأثیر مثبت بی‌وزنی در کاهش فنوتیپ سلول‌های سرطانی می‌باشد. تحقیقات نشان داده است که بی‌وزنی شبیه‌سازی شده می‌تواند چسبندگی سلول‌های توموری، تکثیر، تهاجم و متاستاز آنها را تغییر دهد [۸-۱۰]. همچنین مطالعه‌ای در محیط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده با دستگاه کلینواست نشان داده است که بی‌وزنی منجر به کاهش تکثیر و چسبندگی و تهاجم سلول‌های سرطانی ملانوما در محیط *in vitro* و کاهش متاستاز آنها به ریه در شرایط *in vivo* می‌شود [۱۱]. در مطالعه‌ای که توسط ساهانا و همکاران در سال ۲۰۲۳ صورت گرفت مشاهده شد که بی‌وزنی طولانی مدت برای مدت ۱۳ روز و توسط دستگاه ماشین وضعیت اتفاقی (Random Positioning Machine=RPM) منجر به تغییر بیان ژن‌های اسکلت سلولی، ماتریکس خارج سلولی و ژن‌های درگیر در مسیرهای سیگنالینگ شامل AKT1، ERK1، MTOR، VCL، RAF1، VEGF، MAPK14، سلول‌های رده MCF-7 و MDA-MB-231 سرطانی پستان می‌شود [۱۶]. همچنین در سال ۲۰۱۹ در مطالعه‌ای که توسط استراب و همکاران بر روی رده سلولی سرطانی پستان و توسط دستگاه شبیه‌ساز بی‌وزنی RPM صورت گرفت مشخص شد که بی‌وزنی برای مدت ۲۴ ساعت موجب افزایش بیان ژن‌های BRCA1 و VCAM1 و کاهش بیان ژن‌های KRAS و VIM می‌شود و تأثیری بر بیان ژن‌های MAPK1، MMP13، PTEN و TP53 ندارد [۱۷]. مطالعه سلول‌های سرطانی ریه در شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده توسط بغوم و همکاران در سال ۲۰۲۳ به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت حاکی از تغییر در بیان ژن‌ها و بیومارکرهای مؤثر در ایمنی‌زایی تومور همچون

در بین سرطانات، سرطانات پستان بیشترین میزان شیوع را در بین زنان دارد و میزان ابتلا به این سرطانات در اکثر کشورهای جهان و از جمله کشور ایران به دلایل مختلفی چون افزایش آلودگی هوا به‌ویژه در شهرهای صنعتی، افزایش استرس، رژیم غذایی و افزایش استفاده از غذاهای فناوری شده و آماده در حال افزایش است [۲، ۱]. همچنین با وجود توسعه روش‌های درمانی جدید و استفاده از روش‌های مختلف به‌طور همزمان مانند جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، میزان مرگ بیماران مبتلا به سرطانات همچنان زیاد می‌باشد و این امر بیانگر ناکارآمد بودن روش‌های درمانی سرطانات و کافی نبودن دانش ما در مورد این بیماری می‌باشد. در مطالعه حاضر به مطالعه رده سلولی آدنوکارسینوم پستان انسان MCF-7 در شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده توسط دستگاه کلینواست و بیان ژن E-cadherin در این شرایط پرداختیم. مطالعه ما نشان داد که بی‌وزنی شبیه‌سازی شده به مدت یک روز منجر به افزایش بیان این ژن در این رده سلولی به میزان دو برابر در مقایسه با سلول‌های کنترل که در شرایط جاذبه نرمال یک g قرار داشتند گردید. ادامه قرارگیری سلول‌ها در شرایط شبیه‌سازی بی‌وزنی برای مدت ۳ روز منجر به افزایش کمی بیشتر این ژن گردید.

سلول‌های آدنوکارسینوم پستان انسان MCF-7 یک رده سلولی کلاسیک است که از بیمار مبتلا به سرطانات پستان به‌دست می‌آید و در انواع مختلف مطالعات سرطانات پستان از این رده سلولی استفاده می‌شود. رده سلولی MCF-7 دارای ویژگی‌های سلول‌های اپیتلیال پستان تمایز یافته است که گیرنده‌های استروژن و پروژسترون را بیان می‌کند [۱۲] به همین دلیل مناسب برای مطالعه سرطانات پستان به‌ویژه مطالعه اثر داروها در درمان سرطانات پستان می‌باشد.

مولکول E-cadherin یک مولکول چسبنده سلولی است که در بافت طبیعی پستان بیان می‌شود و کاهش بیان E-cadherin با پیش‌آگهی بالینی ضعیف سرطانات پستان مرتبط است. از دست دادن بیان E-cadherin منجر به افزایش تحرک سلولی، افزایش تهاجم سلولی و مقاومت در برابر آپوپتوز می‌شود و در نهایت منجر به تبدیل سلول‌های اپیتلیالی به مزانشیمی در سرطانات می‌شود [۱۳، ۱۴، ۱۵]؛ بنابراین، بازگرداندن سطوح پروتئین عملکردی E-cadherin یک استراتژی جایگزین برای درمان سرطانات است. مطالعه حاضر نشان داد که بی‌وزنی سرطانات پستان MCF-7 پس از یک روز می‌شود. نتایج حاصل از این مطالعه در راستای داده‌های به‌دست آمده توسط ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۳ می‌باشد. آن‌ها نشان دادند که داروی بتا-المن (β -elemene) با خواص ضد سرطانی منجر به کاهش ویژگی‌های مهاجرتی و تهاجمی رده سلولی MCF-7 می‌شود و این کار را از طریق افزایش بیان پروتئین

- [2] M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal, and A.U. Khan, "Awareness and current knowledge of breast cancer," *Biological Research*, vol. 50, 2017, Art. no. 33, <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>.
- [3] O. J. Scully, B. H. Bay, G. Yip, and Y. Yu, "Breast cancer metastasis," *Cancer Genomics & Proteomics*, vol. 9, no. 5, pp. 311-320, 2012.
- [4] L. M. Merlo, J. W. Pepper, B. J. Reid, and C. C. Maley, "Cancer as an evolutionary and ecological process," *Nature Reviews Cancer*, vol. 6, no. 12, pp. 924-935, 2006, <https://doi.org/10.1038/nrc2013>.
- [5] M. Canel, A. Serrels, M. C. Frame, and V. G. Brunton, "E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis," *Journal of Cell Science*, vol. 126, no. 2, pp. 393-401, 2013, <https://doi.org/10.1242/jcs.100115>.
- [6] R. Yoshida, N. Kimura, Y. Harada, and N. Ohuchi, "The loss of E-cadherin, α - and β -catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer," *International Journal of Oncology*, vol. 18, no. 3, pp. 513-520, 2001, <https://doi.org/10.3892/ijco.18.3.513>.
- [7] T. A. Moo, R. Sanford, C. Dang, and M. Morrow, "Overview of breast cancer therapy," *PET Clinics*, vol. 13, no. 3, pp. 339-54, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>.
- [8] M. Infanger *et al.*, "Simulated weightlessness changes the cytoskeleton and extracellular matrix proteins in papillary thyroid carcinoma cells," *Cell and Tissue Research*, vol. 324, no. 2, pp. 267-277, 2006, <https://doi.org/10.1007/s00441-005-0142-8>.
- [9] J. Vassy *et al.*, "Weightlessness acts on human breast cancer cell line MCF-7," *Advances in Space Research*, vol. 32, no. 8, pp. 1595-1603, 2003, [https://doi.org/10.1016/S0273-1177\(03\)90400-5](https://doi.org/10.1016/S0273-1177(03)90400-5).
- [10] D. Chang *et al.*, "Simulated microgravity alters the metastatic potential of a human lung adenocarcinoma cell line," *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, vol. 49, no. 3, pp. 170-177, 2013, <https://doi.org/10.1007/s11626-013-9581-9>.
- [11] X. Tan *et al.*, "Simulated microgravity inhibits cell focal adhesions leading to reduced melanoma cell proliferation and metastasis via FAK/RhoA-regulated mTORC1 and AMPK pathways," *Scientific Reports*, vol. 8, 2018, Art. no. 3769, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20459-1>.
- [12] J. Ye *et al.*, "Molecular characterization of breast cancer cell line MCF-7," *The Practical Journal of Cancer*, vol. 27, no. 2, pp. 116-119, 2012.
- [13] C. Foroni, M. Brogini, D. Generali, and G. Damia, "Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 38, no. 6, pp. 689-697, 2012, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.001>.

افزایش E-cadherin، F5، BPIFB، FCGBP، CST1 و CFB بود [۱۸]. آنها همچنین نشان دادند که بی‌وزنی منجر به کاهش رشد سلول‌های سرطانی و کاهش متاستاز و برگشت تغییر از حالت اپیتلیال به مزانشیم از طریق افزایش بیان E-cadherin می‌گردد [۱۸]. در مطالعه حاضر ما تنها به بررسی بیان ژن E-cadherin پرداختیم. در مطالعه قبلی ما نشان دادیم که بی‌وزنی برای مدت یک روز منجر به کاهش بیان ژن CD44 در رده سلولی MCF-7 و افزایش آن پس از ۳ روز می‌گردد همچنین مطالعه ما نشان داد که میزان آپوپتوز در این رده سلولی پس از یک روز قرارگیری در شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده به میزان ۴۰ درصد افزایش می‌یابد [۱۹]. مولکول CD44 در چسبندگی سلول، هدایت رشد و مسیرهای سیگنالی سلول نقش دارد و بیان آن در تومورهای تهاجمی سرطان سینه افزایش می‌یابد؛ بنابراین کاهش آن توسط بی‌وزنی ممکن است در کاهش فنوتیپ سرطان سینه مؤثر باشد. همچنین افزایش بیان آن پس از ۳ روز می‌تواند بیانگر این نکته باشد که تغییرات بیانی رده سرطانی در شرایط بی‌وزنی ممکن است وابسته به زمان باشد.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، مطالعه حاضر نشان داد که شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده برای کوتاه‌مدت (یک روز و سه روز) می‌تواند منجر به افزایش بیان ژن E-cadherin در رده سلولی سرطانی پستان MCF-7 گردد و در نتیجه استفاده از شرایط بی‌وزنی ممکن است از این طریق منجر به کاهش فنوتیپ سرطانی پستان و کاهش تهاجم و متاستاز سرطان پستان شود؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود که در مطالعات بعدی، مسیرهای سیگنالی درگیر در سرطان و ژن‌های بالادست و پایین‌دست E-cadherin در شرایط بی‌وزنی در رده سلولی MCF-7 و سایر رده‌های سلولی مطالعه گردد. به‌طور کلی، مطالعه سلول‌های سرطانی در محیط بی‌وزنی می‌تواند به ما در درک و شناخت مکانیسم‌های که منجر به ایجاد سرطان و پیشرفت آن می‌شود کمک کند. همچنین این مطالعات می‌تواند موجب توسعه روش‌های درمانی جدید برای درمان سرطان گردد.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع توسط نویسنده بیان نشده است.

مراجع

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, no. 6, pp. 394-424, 2018, <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

- microgravity on morphology and gene expression in human breast cancer cells," *Physiology International*, vol. 106, no. 4, pp. 311-322, 2019, <https://doi.org/10.1556/2060.106.2019.29>.
- [18] H. Baghoum, H. Alahmed, M. Hachim, A. Senok, N. Jalaleddine, and S. Al Heialy, "Simulated microgravity influences immunity-related biomarkers in lung cancer," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 1, 2022, Art. no. 155, <https://doi.org/10.3390/ijms24010155>.
- [19] Z. Hajebrahimi and M. Salavatifar, "CD44 expression changes and increased apoptosis in MCF-7 cell line of breast cancer in simulated microgravity condition," *Pars Journal of Medical Sciences*, vol. 17, no. 3, pp. 26-34, 2019, (in Persian), <https://doi.org/10.52547/jmj.17.3.26>.
- [14] X. Zhang, Y. Zhang, and Y. Li, " β -elemene decreases cell invasion by upregulating E-cadherin expression in MCF-7 human breast cancer cells," *Oncology Reports*, vol. 30, no. 2, pp. 745-750, 2013, <https://doi.org/10.3892/or.2013.2519>.
- [15] Z. Zare *et al.*, "The effect of piperine on MMP-9, VEGF, and E-cadherin expression in breast cancer MCF-7 cell line," *Basic & Clinical Cancer Research*, vol. 12, no. 3, pp. 112-119, 2020, <https://doi.org/10.18502/bccr.v12i3.5767>.
- [16] J. Sahana *et al.*, "Long-term simulation of microgravity induces changes in gene expression in breast cancer cells," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 2, 2023, Art. no. 1181, <https://doi.org/10.3390/ijms24021181>.
- [17] F. Strube, M. Infanger, C. Dietz, A. Romswinkel, and A. Kraus, "Short-term effects of simulated